

TIETEENALAT DIALOGISSA

Tarvitseeko biologia muitakin kuin biologeja?

Synteettisen ja systeemibiologian näkökulmia tieteidenvälisyyteen

■ Tero Ijäs ja Tarja Knuuttila

Kuluvaa vuosisataa kutsutaan toisinaan ”biologian vuosisadaksi”. Genomiprojektien myötä DNA:n ”lukemisesta” on tullut osa biologista tutkimusta, ja synteettisen biologian kaltaiset tutkimushaarat pyrkivät tekemään geeniteknologisin välinein myös DNA:n ”kirjoittamisesta” arkipäivää. Tavanomaisen kokeellisen ”märkälaboratorion” rinnalle on noussut ”kuivalaboratorio”, jossa mallinnetaan ja analysoidaan dataa. Yhä useammissa biologian projekteissa ja laboratorioissa työskentelee molekyylibiologeja, insinöörejä, fyysikkoja ja tietojenkäsittelytieteilijöitä. Mutta mitä tieteidenvälisyys todella tarkoittaa tulevaisuuden biologiassa? Tulisiko biologien pätevytyä monitieteisemmiksi, vai onko kyse pikemminkin monitieteisestä yhteistyöstä eri alojen osaajien välillä?

Biotieteiden monitieteisyyttä erityisesti synteettisen ja systeemibiologian näkökulmista pohdittiin maaliskuussa yhteiskuntatieteiden filosofian tutkimuksen huippuysikön (TINT) ja Suomen akatemian synteettisen biologian ohjelman projektin (SYNBIOMODE) koordinoimassa AID-seminaarissa. Biologian tieteidenvälisyydestä olivat puhumassa tutkimusprofessori Merja Penttilä VTT:stä ja systeemibiologian professori Sampsa Hautaniemi Helsingin yliopiston lääketieteellisestä tiedekunnasta sekä kommentaattorina professori Kai Lindström Åbo Akademista.

Useat modernin biologian suurista muutoksista ovat saaneet alkunsa tieteidenvälisistä kohtaamisista. Matemaattisen biologian pioneirit viime vuosisadan alkupuolella ammensivat vaikutteita ja matemaattisia välineitä fysiikasta, matematiikasta ja fysikaalisesta kemiasta. Niin ikään molekyylibiologian syntyi 1950–60-luvuil-

la oli seurausta niin menetelmien kuin tutkijoidenkin siirtymisestä fysiikasta biologian ongelmien pariin. Viime vuosituhanen lopussa geeniteknikan kehitys ja uudet mittausräätälöinnit mahdollistivat esimerkiksi kokonaisten genomien sekvensoinnin.

Uusi biologian haara, *systeemibiologia*, syntyi biologien ja tietojenkäsittelytieteilijöiden yhteistyöstä ja laskennallisesta työstä tuli yhä keskeisempi osa tutkimusta. Molekyylibiologia muuttui kvantitatiivisemmaksi ja kiinnostui yhä enemmän biologisten systeemien dynamiikasta pelkkien biologisten ja geneettisten mekanismien yksityiskohtaisen tutkimuksen sijaan.

Samanlaisesta tieteidenvälisestä yhteistyöstä sai alkunsa myös uusin bioteknologian ala, *synteettinen biologia*, joka pyrkii tuomaan insinöörityöläisen lähestymistavan biologiaan. Synteettisen biologian syntyyn vaikutti laskennallisten välineiden kehityksen ohella myös laboratoriotutkimuksen välineiden teknologisen kehitys, standardointi ja tuotteistaminen, jonka seurauksena muiden alojen tutkijat, kuten fyysikot ja tietojenkäsittelytieteestä tulleet insinöörit, saattoivat perustaa omia biologisia ”märkälaboratorioita”.

Synteettinen biologia teollisessa käytössä

Merja Penttilä lähestyi puheenvuorossaan tieteidenvälisyyden haastetta synteettisen biologian näkökulmasta. Hän johtaa VTT:llä biojalostusprojektia, joka pyrkii synteettisen biologian keinoin löytämään ja tuottamaan vaihtoehtoisia biopohjaisia polttoaineita öljyn korvaamiseksi. Synteettisen biologian tavoitteena on räätälöidä

ja valmistaa biologisia komponentteja ja jopa rakentaa uusia organismeja, joita ei luonnossa esiinny. Tämä tavoite on tullut mahdolliseksi vasta viime vuosien aikana, kun ymmärrys genomista ja biologisista funktioista on lisääntynyt ja mahdollistanut biologisten systeemien mallintamisen, ohjelmoimisen ja standardoinnin. Vaikka nämä tavoitteet ovatkin olleet osa aiempaa bioteknologiaa, vie synteettinen biologia ne uudelle tasolle tavoitteessaan luoda, rationaalisemmin kuin luonto, uusia biologisia laitteita ja tuotto-organismeja mikrobisoluisista, kuten *E. coli* -bakteerista ja *Saccharomyces*-leiviniivasta. Mahdollisten sovellusten listalla ovat biopolttoaineiden lisäksi muun muassa biologisesti tuotetut materiaalit ja kemikaalit, lääkkeet sekä biosensorit. Synteettisen biologian visioidaan korvaavan ”solutehtailla” osan fossiilisia raaka-aineita hyödyntävästä teollisuudesta.

Tässä tavoitteessaan synteettinen biologia yhdistää tutkimuksessaan erityisesti biologian ja insinööritieteiden periaatteita. Sen tavoitteita verrataan usein elektronisten laitteiden suunnitteluun; synteettinen biologia pyrkii luomaan standardoituja komponentteja ja osia, joita voidaan edelleen yhdistää ja kasata monimutkaisemmiksi biologisiksi laitteiksi. Synteettisen biologian tavoitteena on, myös insinööritieteiden tapaan, tehdä ero jonkin laitteen tai organismin suunnittelun ja sen valmistamisen välillä. Tulevaisuudessa tutkija saattaa tehdä työnsä ensisijassa tietokoneella, mallintaen ja suunnitellen biologista systeemiä, kun taas itse valmistus on automatisoitu ja tapahtuu muualla.

Penttilän biopolttoaineprojekti pyrkii muokkaamaan mikrobien aineenvaihduntareittejä ja saada ne valmistamaan tehokkaammin haluttuja tuotteita tietyistä yhdisteistä. Hän korostaa teollisen bioteknologian olleen klassiseen molekyylibiologiaan nähden aina kvantitatiivista, koska kustannustehokkuus on sen keskeisiä tavoitteita. Reaktioiden lähtöaineiden ja tuotteiden mittaaminen ja manipulointi on ollut osa bioteknologiaa jo ennen nykyisen molekyylibiologian tuomaa ymmärrystä käytettyjen mikrobien aineenvaihdunnan yksityiskohdista. Tällöin kyky mitata ja optimoida reaktioita on perustu-

nut ennen kaikkea hyvään biokemian tuntemiseen. Uudet menetelmät ja mittausräätit ovat lisänneet ymmärrystä mikrobien aineenvaihduntaan vaikuttavista geeneistä. Ne ovat antaneet aiemmin ”mustiksi laatikoiksi” mallinnettuja osia ja siten antaneet yksityiskohtaisemman ja realistisemman kuvan mikrobien todellisesta aineenvaihdunnasta.

Geneettisen tiedon lisääntyminen ei kuitenkaan ole poistanut aiempaa vaatimusta biokemian ymmärtämisestä. Onnistunut bioteknologinen tutkimus vaatii pikemminkin solujen ja mikrobien ymmärtämistä yhä useammalla eri tasolla aina molekyyleistä useiden solujen systeemiin. Penttilä katsookin, että biologisten systeemien kokonaiskuvaan vaaditaan useita tieteenaloja. Synteettisen biologian insinööritieteellisestä näkökulmasta kysymys muuttuu vieläkin monimutkaisemmaksi, koska se lisää kuvaan myös yhteiskunnallis-taloudellisen ulottuvuuden: mitkä ovat ne eri tasojen tekijät, jotka vaikuttavat uusien biologisten systeemien valmistamiseen?

Vastatakseen kysymykseen, mikä eläville organismeille on *teoreettisesti* ja mikä *käytännössä* mahdollista, tutkija tarvitsee ymmärrystä muun muassa fysiikasta ja termodynamiikasta. Mallintaminen ja data-analyysi vaativat syvällistä formaalien tieteiden ymmärrystä. Kemian ja biokemian tuntemus on välttämätöntä aineenvaihdunnan hallitsemiseksi. Eri biologian haarat, kuten genetiikka ja fysiologia, antavat ymmärrystä solujen ja organismien rakenteista, ilmiästä ja kehityksestä.

Synteettinen biologia on siten luonnostaan monitieteistä. Tutkimusongelmasta riippuen synteettisen biologian projekti saattaa tarvita tuekseen tuntemusta nanoteknologiasta, kvanttifysiikasta tai materiaalitieteistä. Tieteellisten kysymysten lisäksi synteettisen biologian tutkijoiden tulee ottaa huomioon myös tutkimuksen yhteiskunnalliset ja eettiset vaikutukset, kuten kysymykset geenimuunneltujen organismien hyödyntävien tuotteiden käytöstä ja turvallisuudesta.

Systeemibiologia lääketieteen palveluksessa

Sampsa Hautaniemi käsitteli puheenvuorossaan biotieteiden laskennallista ulottuvuutta. Hänen systeemibiologian laboratorionsa on niin sanottu ”kuivalaboratorio”, eli siellä ei tehdä itse kokeellista työtä vaan tietokoneilla tapahtuvaa menetelmäkehittelyä ja data-analyysia. Tämä tutkimus on tieteidenvälistä, sillä laboratorion työ nojaa muiden tutkimusryhmien tuottamaan dataan. Hautaniemen laboratorio tekee yhteistyötä lääketieteilijöiden kanssa; se käsittelee ennen kaikkea yliopistollisen sairaalan tuottamaa lääketieteellistä dataa.

Insinööri-austainen Hautaniemi kokee yhteistyön lääketieteilijöiden kanssa toimivan hyvin, ja hän näkee yhtäläisyyksiä insinööri- ja lääketieteen välillä. Molemmat tieteenalat ovat enemmän tavoite- kuin teoriaorientoituneita, ja ne pyrkivät tutkimuksessaan ennen kaikkea jonkin tietyn käytännön ongelman ratkaisuun, kuten sairauden parantamiseen. Syöpäterapian kehitys voi tuottaa myös uutta tietoa syövän mekanismeista, mutta päätavoite on löytää tapoja käyttää tätä tietoa hyväksi taudin hoidossa. Lääketieteilijät ovat usein myös biologeja matemaattisemmin suuntautuneita. Esimerkiksi lääketieteellisen tiedekunnan pääsykokeissa matematiikka ja fysiikka ovat avainasemassa toisin kuin biologisissa tiedekunnissa.

Hautaniemi katsoo systeemitason ymmärryksen olevan välttämätöntä tulevaisuuden lääketieteen kehityksen kannalta. Ajatus, jonka mukaan jokaiselle taudille on löydettävissä yksi geneettinen perusta ja siten yksi toimiva lääke tai terapia, on liian reduktiivinen eikä vastaa todellisuutta. Esimerkiksi syövän kaltaisissa geneettisesti monitekijäisissä sairauksissa biologisen variaation määrä on suuri. Systeemibiologia pyrkii genomitason mittausten ja laskennallisten menetelmien avulla tekemään ennustuksia eri terapiamuotojen toimivuudesta. Tulevaisuudessa tämä voi mahdollistaa yksilöllisesti räätälöidyn hoidon, joka perustuu kunkin potilaan genomin analysointiin. Systeemibiologiaa tarvitaan erityisesti myös biologisten adaptiivisten systeemien tutkimiseen, joiden käyttäytymises-

sä erilaiset vuorovaikutukset ja takaisinkytkennät ovat olennaisia. Esimerkiksi aluksi hyvän vasteen tuottanut syövän lääkahoito voi ajan mittaan muuttua tehottomaksi, mistä Hautaniemi esitti dramaattisen tapausesimerkin.

Systeemibiologiaa hyödyntävissä lääketieteen projekteissa on sekä kokeellisia että laskennallisia työvaiheita. Hautaniemi jakaa ryhmänsä työn neljään osaan: mittaus, louhinta, mallinnus ja manipulaatio (engl. *4 M: Measure, Mine, Model, Manipulate*). Lääketieteen projektit antavat Hautaniemen laboratoriolle kokeellista dataa (mittaus), jota on yleensä niin paljon että se vaatii tilastollista analyysia (louhinta). Uudet kokeelliset menetelmät vaativat erityisiä laskennallisia keinoja. Merkittävä osa laboratorion työstä koostuuakin menetelmäkehityksestä. Yhteistyötaholta saadun datan lisäksi käytetään myös kansainvälisistä tietokannoista (esimerkiksi syöpä- ja genomitietokannoista) saatavaa dataa. Analyysin perusteella saadusta datasta pyritään tekemään johtopäätöksiä ja ennustuksia (mallinnus), esimerkiksi jonkin geenin vaikutuksesta syövän uusiutumiseen. Nämä johtopäätökset annetaan lääketieteelliselle yhteistyökumppanille, jotka voivat toteuttaa uuden koesarjan ennustusten testaamiseksi (manipulaatio) ja tuottaa uutta dataa analyysia varten. Tämä kokeellisen työn, data-analyysin ja mallin hiomisen sykli toistuu iteratiivisesti, kunnes saadaan riittävän luotettavia johtopäätöksiä.

Laskennallisen puolen rooli ja yhteistyön tiiviys kliinistä tutkimusta tekevien lääketieteilijöiden kanssa vaihtelee projektista toiseen. Yksinkertaisimmillaan Hautaniemen laboratorio tarjoaa muille tutkimusryhmille ”ulkoistettua” bioinformatiikan palvelua tai konsultaatiota. Näissä tapauksissa kokeellinen työ on saatettu jo tehdä ja kuivalaboratorion puoleen käännetään vasta, kun tarvitaan datan tilastollisen analyysin asiantuntemusta. Toisaalta, yhteistyö kuivalaboratorion ja märkälaboratorion tutkijoiden välillä voidaan aloittaa jo kokeellisen työn suunnitteluvaiheessa. Tällainen jo suunnitteluvaiheessa tapahtuva yhteistyö on hedelmällistä, koska datan analyysista vastaavat voivat vaikuttaa siihen, millaista dataa saadaan kerättyä. Bioin-

formaatikoilla on yleensä hyvä tuntuma siihen, kuinka paljon mittauksia tulee tehdä, jotta tiettyjä menetelmiä voidaan soveltaa tai että saatu data olisi tilastollisesti merkityksellistä. Tällainen tiiviimpi yhteistyö vaatii kuitenkin formaaleissa tieteissä koulutuksensa saaneilta bioinformaatikolta riittävän hyvää biologista tuntemusta ja myös ymmärrystä kokeellisista menetelmistä.

Yleensä tutkimuskysymykset saavat kuitenkin alkunsa märkälaboratoriopuolelta ja laskennallinen puoli liittyy projektiin vastaamaan datan analyysistä. Hautaniemen laboratorio on kuitenkin aloittanut vuonna 2013 uuden projektin, jossa aloite on syntynyt nimenomaisesti kuivalaboratorion puolelta. Tämän tutkimusprojektin tarkoituksena on tutkia rintasyövän uusiutumista ja ymmärtää geneettisiä tekijöitä, jotka vaikuttavat eri terapioiden toimivuuteen ja syövän uusiutumiseen. Projekti toteutetaan yhteistyössä ”wet-lab”-syöpätutkimusryhmän kanssa, ja se on Hautaniemen mukaan heidän ensimmäisiä systeemibiologisesta näkökulmasta suunniteltuja tutkimushankkeitaan.

Mitä tieteidenvälisyys edellyttää tutkijalta?

Monitieteisyyden haaste on erityisen akuutti systeemibiologian ja synteettisen biologian kaltaisilla biologian aloilla, jotka hakevat holistisempaa kokonaiskuvaa tai systeemitason ymmärrystä биологиasta sekä nojaavat vahvasti menetelmä- ja insinööritieteisiin. Penttilän ja Hautaniemen tutkimukset vaativat useiden eri tieteenalojen tuntemusta ja käyttöä. Kysymys monitieteellisestä osaamisesta herättikin seminaarissa paljon keskustelua. Penttilän ja Hautaniemen laboratoriot eroavat tässä suhteessa kiinnostavalla tavalla toisistaan. Penttilän projektista löytyy tutkijoita eri tieteenaloilta, ja yksittäiselläänkin tutkijalla tulee olla riittävän biologisen ymmärryksen lisäksi myös asiantuntemusta muilta aloilta. Hautaniemen laboratoriossa puolestaan melkein kaikkien tutkijoiden tausta on formaaleissa tieteissä (matematiikka tai tietojenkäsittelytiede), ja he ovat kehittäneet biologista ymmärrystään eri projektien yhteydessä.

Kuinka tämä monitieteellisen osaamisen haaste voidaan ratkaista tulevaisuudessa? Onko tulevaisuuden ihanteellinen biologi monialainen osaaja, joka tuntee biologiaa, fysiikkaa ja kemiaa, mutta hallitsee laboratoriotyön ohella myös matemaattisen mallintamisen ja laskennalliset menetelmät? Poikkitieteelliset maisteriohjelmat ovat nykyään yhä yleisempiä. Yhtenä mahdollisuutena onkin esimerkiksi synteettisen biologian alan tapahtumissa pohdittu monitieteellisen synteettisen biologian koulutusohjelman perustamista, joka voisi tarjota pohjaa niin laboratorio- kuin mallinnustyöhön.

On vaikea määritellä työkaluja, joita nopeasti kehittyvän alan tutkija tulee tulevaisuudessa tarvitsemaan. Pahimmassa tapauksessa uudet tutkijat olisivat sinänsä oppineita useammalla alalla, mutta eivät varsinaisesti päteviä yhdelläkään. Aina ei ole myöskään tarkoituksenmukaista puhua biologisesta asiantuntemuksesta yleisesti. Tutkimusprojektit työskentelevät usein hyvin erikoistuneiden ongelmien parissa. Ne vaativat tyypillisesti syvällistä tuntemusta jostakin tietystä biologian osa-alueesta. Esimerkiksi Hautaniemen laboratoriossa tutkijat tarvitsevat erityisesti ymmärrystä syövän genetiikasta. Näin erikoistunutta tietoa on vaikea ennakoida koulutuksessa, siksi se on usein tehokkainta hankkia käytännön työssä. Hautaniemi katsoo, että tiettyjen ”kenttien” tai ”alojen” sijasta tulisikin keskittyä menetelmien hallintaan. Hän toivoo tutkijoiltaan ennen kaikkea vahvaa laskennallista ymmärrystä, motivaatiota käyttää eri menetelmiä sekä kykyä tulla toimeen epävarmuuden kanssa – se ei välttämättä ole aina formaaleista tieteistä tulleiden tutkijoiden vahvin piirre.

Penttilä ja Hautaniemi päätyivätkin lopuksi korostamaan sitä, että tieteidenvälisessä tutkimuksessa tärkeintä on muiden alojen arvostus sekä valmius oppia uusia asioita ja tehdä yhteistyötä. Kysymys kuuluu, missä määrin erilaiset opintoputket tai -polut, joissa joko erikoistutaan kapean alan tutkimukseen tai luetaan jotain ennalta lukkoon lyötyä aineyhdistelmää, tuottavat tällaisia valmiuksia. Biologia siis tarvitsee muitakin kuin biologeja. Heistä voi, varsinkin perustaltaan monitieteisillä aloilla, kuten syn-

teettinen ja systeemibiologia, sukeutua tutkijoi-
ta, joilla on aivan uudenlaista biologista asian-
tuntijuutta.

Kirjallisuutta

- Cameron, D. E., Bashor, C. J. ja Collins, J. J. (2014). A brief history of synthetic biology. *Nature Reviews Microbiology* 12: 381–390.
- Chuang, H. Y., Hofree, M. ja Ideker, T. (2010). A decade of systems biology. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 26:721–44.
- Hautaniemi, S., Vallenius, T. ja Mäkelä, T. (2006). Systeemi-
biologia syöpätutkimuksessa. *Duodecim* 122:2484–90.
- Knuuttila, T. ja Loettgers, A. (2013). Basic science through engineering: synthetic modeling and the idea of biology-inspired engineering. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 44: 158–169.
- MacLeod, M. ja Nersessian, N. (2014). Strategies for coordinating experimentation and modeling in integrative systems biology. *Journal of Experimental Zoology. Part B: Molecular and Developmental Evolution* 322(4): 230–239.
- Penttilä, M. (2013). Synteettinen biologia luo uutta teollisuutta. *VTT Impulssi* 2, 34–37.

Tero Ijäs on filosofian maisteri ja teoreettisen filosofian tutkijakoulutettava Helsingin yliopistossa, joka tekee synteettisen biologian filosofiaa koskevaa väitöskirjaansa Yhteiskuntatieteiden filosofian tutkimuksen huippuyksikössä.

Tarja Knuuttila on teoreettisen filosofian dosentti, Helsingin yliopiston tutkijakollegiumin ja Yhteiskuntatieteiden filosofian tutkimuksen huippuyksikön tutkija sekä filosofian professori (associate) University of South Carolinassa.



TIEDEKIRJA on MUUTTANUT

Tiedekirjan uusi osoite on
Snellmaninkatu 13.

Kesä-elokuun aukiolot ovat
ma klo 10–16
ti–pe klo 10–15.30

Tervetuloa!

Myymäälä on suljettu 19.6. ja 14.–25.7.

SUOMALAISEN KIRJALLISUUDEN SEURAN TAPAHTUMIA

25.9. klo 13–17.30 Kirjoittamaton kirjallisuus,
Matti Kuusi 100 vuotta

1.10. klo 10–16 Itku-seminaari

Ohjelmat: <http://www.finlit.fi/>

Lämpimästi tervetuloa!

Tilaisuuksiin on vapaa pääsy, ei
ennakkoilmoittautumista.

Vähäisiä lisiä – kirjoituksia kulttuurista,
tutkimuksesta ja kulttuuriperinnöstä: <http://www.finlit.fi/blogi/>